

Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial

Escudier B, Plużañska A, Koralewski P i wsp.

Lancet 2007; 370: 2103-2111

Zahamowanie działania śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) jest jednym ze sposobów leczenia w raku nerki. Przeprowadzono badanie oceniające leczenie z zastosowaniem humanizowanego przeciwciała anty-VEGF, bewacyzumabu w połączeniu z interferonem alfa.

Metody. Do wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie ślepego badania klinicznego III fazy włączono 649 uprzednio nie leczonych chorych na raka nerki. 327 chorych przydzielono losowo do leczenia z zastosowaniem interferonu alfa-2a (9 MIU, podskórnie trzy razy w tygodniu) i bewacyzumabu (10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie), a pozostałych 322 chorych do leczenia interferonem alfa-2a i placebo. Głównym celem badania była ocena całkowitego czasu przeżycia. Poza tym oceniano czas do progresji choroby oraz bezpieczeństwo podawania leków. Przeprowadzenie częściowej analizy w trakcie badania przewidziano po zaobserwowaniu 250 zgonów. W czasie badania pojawiło się kilka nowych metod stosowanych w drugiej linii leczenia, które mogłyby uniemożliwić przeprowadzenie oceny całkowitego czasu przeżycia. Z tego względu, w porozumieniu z oficjalnymi instytucjami rejestracyjnymi, uznano, że zaplanowana wcześniej ostateczna ocena czasu do progresji choroby może zostać zaakceptowana do udzielenia zgody na rejestrację leku. Wprowadzono poprawkę do protokołu, która pozwoliła na “odśledzenie” badania na tym etapie. Ocena skuteczności leczenia została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia. Poniżej przedstawiono ostateczne wyniki oceny czasu przeżycia do progresji choroby.

Wyniki. Co najmniej jeden cykl leczenia otrzymało 325 chorych w grupie leczonej z udziałem bewacyzumabu i 316 otrzymujących placebo. Do czasu odśledzenia badania w ramieniu badanym i kontrolnym stwierdzono odpowiednio 230 i 275 przypadków progresji nowotworu. Liczba zgonów wynosiła odpowiednio 114 i 137. Mediana czasu do progresji choroby była znacząco dłuższa w ramieniu badanym (odpowiednio 10,2 i 5,4 miesiące, współczynnik ryzyka 0,63; 95% przedział ufności od 0,52 do 0,75; $p=0,0001$). Wydłużenie czasu do progresji pod wpływem leczenia skojarzonego obserwowano we wszystkich grupach rokowniczych oraz niezależnie od sposobu dawkowania interferonu. 8 chorych (2%) w ramieniu badanym i 7 (2%) w ramieniu kontrolnym zmarło z powodu niepożądanych działań leczenia. Tylko trzy zgony

w grupie leczonej w sposób skojarzony były uznane przez badaczy za prawdopodobnie związane z działaniem bewacyzumabu. Najczęstszym działaniem niepożądanym w 3. stopniu nasilenia było zmęczenie – u 40 (12%) i 25 (8%) chorych, oraz osłabienie – u 34 (10%) i 20 (7%) chorych w grupie leczonej odpowiednio z udziałem i bez bewacyzumabu.

Wnioski. Zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu z interferonem alfa w pierwszym rzucie leczenia chorych na rozlanego raka nerki znacząco wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu do leczenia wyłącznie interferonem alfa.

Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer

Miller K, Wang M, Gralow J i wsp.

N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676

Przeprowadzono prospektywne badanie randomizowane III fazy, porównujące zastosowanie bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu, w skojarzeniu z paklitakselem z wyłącznym leczeniem paklitakselem chorych na rozlanego raka piersi.

Metody. Chore przydzielano losowo do leczenia wyłącznie paklitakselem w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1., 8. i 15. dniu 4 tygodniowego cyklu lub w połączeniu z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu cyklu. Głównym wskaźnikiem końcowym badania był czas do progresji choroby, a wtórnym – całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Od grudnia 2001 r. do maja 2004 r. do badania włączono 722 chore. Zastosowanie leczenia skojarzonego znacząco wydłużało czas do progresji (mediana odpowiednio 11,8 i 5,9 miesięcy; współczynnik ryzyka progresji 0,60; $p<0,001$) oraz zwiększało udział obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 36,9% i 21,2%; $p<0,001$), w porównaniu do wyłącznej chemioterapii paklitakselem. Całkowity czas przeżycia był podobny w obu grupach (mediana odpowiednio 26,7 i 25,2 miesiąca, współczynnik ryzyka 0,88; $p=0,16$). Istotne działania niepożądane 3. i 4. stopnia pod postacią nadciśnienia (14,8% i 0,0%; $p<0,001$), białkomoczu (3,6% i 0,0%; $p<0,001$), bólu głowy (2,2% i 0,0%; $p<0,008$), udaru niedokrwiennego (1,9% i 0,0%; $p<0,02$) były istotnie częstsze w przypadku leczenia skojarzonego. Zakażenia występowały częściej u chorych otrzymujących bewacyzumab, ale gorączki neutropeniczne nie były częste (ogółem $<1\%$).

Wnioski. Dodanie bewacyzumabu do paklitakselu w leczeniu chorych na rozlanego raka piersi wydłuża czas do progresji choroby, ale nie wpływa na całkowity czas przeżycia.

Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer

Lancet 2007; 370: 1609-1621

Złożone doustne środki antykoncepcyjne zostały sklasyfikowane przez *International Agency for Research on Cancer* jako leki powodujące raka szyjki macicy. Ponieważ częstość występowania tego nowotworu rośnie z wiekiem, dla zdrowia publicznego istotne jest, czy ten efekt utrzymuje się długo po zakończeniu przyjmowania leków antykoncepcyjnych. Przeanalizowano dane z 24 badań, prowadzonych na całym świecie, w których oceniano związek pomiędzy występowaniem raka szyjki macicy, a przyjmowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych.

Metody. Centralnej analizie poddano dane dotyczące 16 573 chorych na raka szyjki macicy oraz 35 509 zdrowych kobiet. Względne ryzyko raka szyjki macicy oszacowano za pomocą warunkowej regresji logistycznej; czynnikami stratyfikującymi były: badanie, wiek, liczba partnerów, wiek w chwili rozpoczęcia współżycia, dieta, palenie tytoniu, badania przesiewowe.

Wyniki. W trakcie stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka szyjki macicy rosło wraz z długością czasu ich stosowania (ryzyko względne dla osób przyjmujących te leki przez 5 i więcej lat w porównaniu do nigdy nie przyjmujących wynosiło 1,90 [95% przedział ufności 1,69–2,13]). Ryzyko spadało po zaprzestaniu przyjmowania leków, by po 10 latach zrównać się z ryzykiem dla osób nigdy nie stosujących doustnej antykoncepcji. Podobne zależności obserwowano zarówno w odniesieniu do raka inwazyjnego, jak i dla zmian *in situ* oraz u kobiet z dodatnim wynikiem testu na obecność ludzkiego wirusa brodawczaka.

Wnioski. Względne ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest wyższe u osób stosujących doustne leki antykoncepcyjne i spada po zaprzestaniu ich stosowania. Oszacowano, że stosowanie doustnej antykoncepcji przez 10 lat pomiędzy 20. a 30. rokiem życia prowadzi do wzrostu skumulowanego ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka szyjki macicy w wieku 50 lat z 7,3 do 8,3 na 1000 w krajach nisko rozwiniętych oraz z 3,8 do 4,5 na 1000 w krajach rozwiniętych.

Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Lancet 2008; 371: 29-40

W zaktualizowanej metaanalizie indywidualnych danych chorych oceniono odległe wyniki stosowania uzupełniającej chemioterapii wielolekowej u chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi. Oceniono również w jakim stopniu, w tej grupie chorych, efekt ten jest modyfikowany przez wiek chorych oraz zastosowanie tamoksyfenu.

Metody. Przeprowadzono metaanalizę danych dotyczących 6000 chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi, które włączono do 46 badań klinicznych, porównujących wielolekową chemioterapię z obserwacją (chemioterapia niezawierająca taksonoidów, typowo około 6 cykli; badania prowadzono w latach 1975-96, mediana 1984) oraz około 14 000 chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi, uczestniczących w 50 badaniach porównujących tamoksyfen z obserwacją (niektóre z badań w połączeniu z, a niektóre bez chemioterapii; badania prowadzono w latach 1972-93, mediana 1982).

Wyniki. U chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi chemioterapia wielolekowa znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu, ryzyko zgonu z powodu raka piersi oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zarówno u chorych poniżej 50. roku życia, jak i u chorych pomiędzy 50. a 69. rokiem życia w chwili włączenia do badania. U kobiet <50. roku życia (1907 kobiet, przerzuty w węzłach chłonnych u 15%) 10-letnie ryzyko wystąpienia nawrotu choroby wyniosło 33% w porównaniu do 45% (współczynnik 0,73, 2p<0,00001), zgonu z powodu raka piersi 24% w porównaniu do 32% (współczynnik 0,73, 2p=0,0002), oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 25% w porównaniu do 33% (współczynnik 0,75, 2p=0,0003). U kobiet pomiędzy 50. a 69. rokiem życia (3 965 kobiet, przerzuty w węzłach chłonnych u 58%) 10-letnie ryzyko wystąpienia nawrotu choroby wyniosło 42% w porównaniu do 52% (współczynnik 0,82, 2p<0,00001), zgonu z powodu raka piersi 36% w porównaniu do 42% (współczynnik 0,86, 2p=0,0004), oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 39% w porównaniu do 45% (współczynnik 0,87, 2p=0,0009). Grupa chorych powyżej 70. roku życia była niewielka. Wpływ tamoksyfenu na wystąpienie nawrotu choroby lub zgonu był niewielki w grupie chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi, tamoksyfen nie wpływał również na skuteczność chemioterapii wielolekowej.

Wnioski. U chorych na raka piersi ze słabo dodatnimi receptorami estrogenowymi zarówno poniżej 50. roku życia, jak i u chorych pomiędzy 50. a 69. rokiem życia, stosowane dawniej schematy chemioterapii wielolekowej były bezpieczne (niewielki wpływ na umieralność z przy-

czyn innych niż rak piersi). Leczenie to prowadziło do znaczącego zmniejszenia 10-letniego ryzyka nawrotu i zgonu. Współczesne i przyszłe schematy chemioterapii najprawdopodobniej będą związane z dalszym zmniejszeniem umieralności z powodu raka piersi.

Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer

Cunningham D, Starling N, Rao S i wsp.

Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom

N Engl J Med 2008; 358: 36-46

Oceniono zastosowanie kapecytabiny (doustnej fluoropirymidyny) oraz oksaliplatyny (pochodnej platyny) zamiast dożylnego fluorouracylu i cisplatyny u uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka.

Metody. Do badania z podwójną randomizacją włączono 1002 chorych, których przydzielono losowo do leczenia epirubicyną z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ECF) lub kapecytabiną (ECX), albo epirubicyną z oksaliplatyną i 5-fluorouracylem (EOF) lub kapecytabiną (EOX). Celem badania była ocena równoważności (efekt mierzony czasem przeżycia) schematów zawierających kapecytabinę w porównaniu z zawierającymi 5-fluorouracyl oraz zawierających oksaliplatynę z zawierającymi cisplatynę.

Wyniki. Dla porównania kapecytabina-fluorouracyl współczynnik ryzyka zgonu w grupie otrzymującej kapecytabinę wyniósł 0,86 (95% przedział ufności 0,80 do 0,99), a dla porównania oksaliplatyna-cisplatyna współczynnik ryzyka zgonu w grupach otrzymujących oksaliplatynę – 0,92 (95% przedział ufności 0,80 do 1,10). Górna granica przedziału ufności dla obu współczynników ryzyka nie przekroczyła określonej wcześniej wartości dla stwierdzenia równoważności 1,21. Mediana czasu przeżycia chorych leczonych ECF, ECX, EOF i EOX wyniosła odpowiednio 9,9; 9,9; 9,3 i 11,2 miesiące; udział chorych przeżywających rok wyniósł odpowiednio 37,7%, 40,8%, 40,4% i 46,8%. W dodatkowej analizie całkowity czas przeżycia w grupie leczonej EOX był dłuższy niż w grupie leczonej ECF, współczynnik ryzyka zgonu 0,8 (95% przedział ufności 0,66 do 0,97; $p=0,02$). Czas przeżycia do progresji choroby oraz udział odpowiedzi na leczenie nie różniły się znacząco między grupami. Działania niepożądane kapecytabiny i fluorouracylu były podobne. W porównaniu z cisplatyną oksaliplatyna rzadziej powodowała neutropenię 3. i 4. stopnia, łysienie, toksyczność nerkową oraz zmiany zakrzepowo-zatorowe, natomiast nieco częściej biegunkę i neuropatię 3. lub 4. stopnia.

Wnioski. Kapecytabina i oksaliplatyna są równie skuteczne jak odpowiednio fluorouracyl i cisplatyna u chorych na uprzednio nielezione nowotwory przełyku i żołądka.

Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib

Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R

Lancet 2007; 370:2011-2019

Sunitynib, inhibitor kinazy tyrozynowej o wielu punktach uchwytu, wydłuża czasy przeżycia chorych na uogólnionego raka nerki oraz nowotwory wywodzące się z komórek pościeliska przewodu pokarmowego (GIST). W tych wskazaniach został dopuszczony do użytkowania w USA i Unii Europejskiej, jednak nadal pozostają wątpliwości co do jego kardiotoksyczności. Oceniono ryzyko kardiologicznych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tego leku u chorych na rozlane postaci GIST.

Metody. Retrospektywnie oceniono wszystkie niepożądane zdarzenia kardiologiczne u 75 chorych na uogólnionego i opornego na imatynib GIST, włączonych do badania klinicznego I/II fazy, oceniającego skuteczność sunitynibu. Wskaźnikami oceny końcowej były: zgon z przyczyn kardiologicznych, zawał mięśnia sercowego i zastoinowa niewydolność krążenia. Oceniano również wpływ sunitynibu na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) oraz ciśnienie krwi. Przeprowadzono badania potencjalnych mechanizmów kardiotoksyczności związanej z sunitynibem na modelach mysich oraz izolowanych szczurzych kardiomiocytach.

Obserwacje. U 8 spośród 75 chorych (11%) leczonych wieloma cyklami sunitynibu stwierdzono niepożądane zdarzenia kardiologiczne, w tym u 6 chorych (8%) prawokomorową niewydolność serca. Najczęściej występowała zastoinowa niewydolność krążenia. U 10 spośród 36 chorych (28%) leczonych dopuszczalną dawką leku stwierdzono bezwzględne zmniejszenie LVEF o co najmniej 10%, a u 7 spośród 36 chorych (19%) o 15% lub więcej. Sunitynib powodował podwyższenie średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a u 35 spośród 75 chorych (47%) ujawniło się nadciśnienie tętnicze. Zastoinowa niewydolność krążenia oraz zaburzenia funkcji lewej komory zawyczaj ustępowały po zaprzestaniu podawania sunitynibu i wdrożeniu leczenia kardiologicznego. Sunitynib powodował uszkodzenia mitochondriów i apoptozę kardiomiocytów u myszy i hodowanych szczurzych kardiomiocytów.

Wnioski. Zaburzenia funkcji lewej komory mogą być spowodowane częściowo poprzez bezpośredni toksyczny wpływ na kardiomiocyty, nasilony przez nadciśnienie tętnicze. Chorzy leczeni sunitynibem powinni mieć ściśle kontrolowane ciśnienie tętnicze oraz wartość LVEF; dotyczy to zwłaszcza osób z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz ze znanymi czynnikami ryzyka kardiologicznego w wywiadzie.

Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America

Weber DM, Chen C, Niesvizky R i wsp.
N Engl J Med 2007; 357: 2133-2142

Lenalidomid jest doustnym lekiem immunomodulującym, podobnym do talidomidu, lecz o innym profilu toksyczności, który wykazuje aktywność kliniczną w nawrotowych lub opornych postaciach szpiczaka mnogiego.

Metody. Chorych na szpiczaka mnogiego z USA i Kanady po co najmniej jednej linii leczenia, którzy wymagali dalszego leczenia, przydzielano losowo do lenalidomidu w dawce 25 mg lub placebo w dniach 1.-21. 28-dniowego cyklu. Dodatkowo wszyscy chorzy otrzymywali doustnie deksametazon w dawce 40 mg/m² w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. podczas pierwszych 4 cykli oraz w dniach 1-4 podczas kolejnych cykli. W badaniu oceniano czas do progresji, odsetki odpowiedzi na leczenie, całkowity czas przeżycia oraz bezpieczeństwo stosowania leku.

Wyniki. Do leczenia lenalidomidem przydzielono 177 chorych, zaś do przyjmowania placebo 176 chorych. Całkowitą, prawie całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie stwierdzono u 108 (61,0%) i 35 (19,95%) chorych otrzymujących odpowiednio lenalidomid i placebo ($p < 0,001$). Całkowitą odpowiedź stwierdzono odpowiednio u 14,1% i 0,6% ($p < 0,001$). Mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 11,1 i 4,7 miesięcy ($p < 0,001$). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 29,6 i 20,2 miesięcy ($p < 0,001$). Działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia stwierdzono u 85,3% chorych leczonych lenalidomidem i u 73,1% chorych otrzymujących wyłącznie deksametazon. Działania te doprowadziły do zaprzestania leczenia u odpowiednio 19,8% i 10,2% chorych. Neutropenia i zakrzepica żylna w 3. i 4. stopniu nasilenia były znacznie częstsze w grupie leczonej lenalidomidem niż placebo (odpowiednio 41,2% i 4,6% oraz 14,7% i 3,4%; $p < 0,001$ w obu przypadkach).

Wnioski. Lenalidomid z deksametazonem jest skuteczniejszy niż wyłączny deksametazon w leczeniu opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego.

TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck

Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA i wsp.
N Engl J Med 2007; 357:2552-2561

Utrata funkcji białka onkosupresorowego P53 na skutek mutacji kodującego go genu *TP53* jest jednym z najczęstszych zaburzeń genetycznych w komórkach nowotworowych. Oceniono występowanie mutacji *TP53* i czas przeżycia chorych na płaskonabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi.

Metody. Do prospektywnego, wieloośrodkowego badania trwającego 7 lat włączono 560 chorych na raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi, poddanych radykalnemu leczeniu operacyjnemu. Mutacje *TP53* w DNA, pochodzącym z guza, za pomocą mikromacierzy Affymetrix p53 oraz metody Surveyor-DHPLC. Mutacje zostały podzielone na destruktywne oraz niestruktywne, zależnie od wprowadzonego przez nie stopnia zaburzenia struktury białka, który przewidywano na podstawie krytalograficznej analizy struktury kompleksów P53-DNA. Występowanie mutacji *TP53* porównywano z wynikami klinicznymi.

Wyniki. Mutacje *TP53* stwierdzono u 224 spośród 420 chorych (53,3%). W porównaniu do typu dzikiego *TP53* obecność mutacji dowolnego rodzaju wiązała się ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia (współczynnik ryzyka dla zgonu 1,4; 95% przedział ufności od 1,1 do 1,8; $p = 0,009$). Wpływ ten był jeszcze bardziej wyraźny w przypadku mutacji destruktywnych (współczynnik ryzyka 1,7; 95% przedział ufności od 1,3 do 2,4; $p < 0,001$) oraz nieznamienisty w przypadku mutacji niestruktywnych (współczynnik ryzyka 1,2; 95% przedział ufności od 0,9 do 1,7; $p = 0,16$). W analizie wieloczynnikowej występowanie destruktywnych mutacji *TP53* w porównaniu do braku mutacji *TP53* miało niezależny, znamienisty wpływ na skrócenie czasu przeżycia (współczynnik ryzyka 1,7; 95% przedział ufności od 1,2 do 2,4; $p = 0,003$).

Wnioski. Występowanie destruktywnych form mutacji *TP53* w DNA guza wiąże się ze znacznie krótszym czasem przeżycia chorych poddanych leczeniu operacyjnemu z powodu płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi.

Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study

QUASAR Collaborative Group
Lancet 2007; 370: 2020-2029

Celem badania QUASAR była ocena korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka jelita grubego z niskim ryzykiem nawrotu, u których wskazania do leczenia uzupełniającego są niejednoznaczne.

Metody. Od maja 1994 r. do grudnia 2003 r. w 150 ośrodkach w 19 krajach 3239 chorych (2963 [91%] w II stopniu zaawansowania [bez zajęcia węzłów chłonnych], 2291 [71%] chorych na raka okrężnicy, mediana wieku 63 lata) na raka jelita grubego po radykalnym zabiegu operacyjnym przydzielono losowo do chemioterapii z fluorouracylem i leukoworyną ($n = 1622$) lub do obserwacji (chemioterapię podawano, jeśli doszło do nawrotu choroby, $n = 1617$). Fluorouracyl (370 mg/m²) z wysoką (175 mg) lub niską (25 mg) dawką kwasu L-folinowego podawano dożylnie co cztery tygodnie w sześciu 5-dniowych cyklach lub raz w tygodniu przez 30 tygodni.

Do 1997 roku dodatkowo podawano lewamizol (12 cykli 450 mg przez 3 dni, powtarzane co 2 tygodnie) lub placebo. Po 1997 roku chorzy przydzieleni do chemioterapii otrzymywali wyłącznie fluorouracyl z kwasem folinowym w niskiej dawce. Pierwszorzędownym wskaźnikiem oceny była umieralność. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą intencji leczenia. Badanie zarejestrowano w Międzynarodowym Rejestrze Badań Klinicznych pod numerem ISRCTN82375386.

Wyniki. W chwili przeprowadzania analizy 61 chorych (3,8%) z grupy otrzymującej chemioterapię i 50 (3,1%) z grupy kontrolnej utraceno z obserwacji. Po czasie obserwacji o medianie 5,5 lat (zakres 0-10,6) stwierdzono 311 zgonów w grupie otrzymującej chemioterapię i 370 w grupie kontrolnej; względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wyniosło 0,82 (95% CI 0,70-0,95; $p=0,008$) dla chorych otrzymujących chemioterapię, w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Nawroty choroby stwierdzono u 293 chorych otrzymujących chemioterapię i u 359 chorych obserwowanych; względne ryzyko nawrotu choroby wyniosło 0,78 (0,67-0,91; $p=0,001$) dla chorych otrzymujących chemioterapię, w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Skuteczność leczenia była podobna, niezależnie od wielkości i stopnia zaawansowania guza, płci, wieku, czy stosowanego schematu chemioterapii. Ośmiu chorych (0,5%) w grupie otrzymującej chemioterapię oraz czterech (0,25%) w grupie obserwowanej zmarło z przyczyn innych niż rak jelita grubego w ciągu 30 tygodni od randomizacji; tylko jeden zgon wydawał się mieć związek z chemioterapią.

Wnioski. Chemioterapia zawierająca fluorouracyl i kwas folinowy może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania, choć bezwzględna korzyść jest niewielka. Zakładając, że 5-letni udział zgonów bez chemioterapii wynosi 20%, zaobserwowane względne ryzyko zgonu odpowiada bezwzględnej poprawie przeżycia o 3,6% (95% CI 1,0-6,0).

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalczyk

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko